

# Revista Chilena de Pediatría

VOL. 26

SEPTIEMBRE-OCTUBRE DE 1955

N.ºs 9-10

## Artículos Originales

### SINDROME DE FANCONI

#### Relato de tres casos

Drs. JORGE VILDOSOLA S. M. y RAUL EBERHARD E.

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghelo.

Hospital "Manuel Arriarán".

Se conoce con el nombre de Síndrome de Fanconi a una entidad patológica caracterizada por la asociación de una anemia hipoplástica con malformaciones congénitas múltiples.

Fué Fanconi<sup>1</sup>, en 1927, quién describió e individualizó este cuadro en tres hermanos de una familia de cinco, aunque ya Benjamín<sup>2</sup> en 1911, había descrito casos semejantes.

Con posterioridad a Fanconi, numerosos autores han comunicado casos similares, ya familiares o esporádicos, cuyo número pasa en la actualidad de la treintena en la literatura mundial<sup>3</sup>.

De los datos recogidos de las diversas comunicaciones se desprende que es una afección que aparece con más frecuencia entre los cuatro y doce años de edad, con un rango de cuatro meses y veinte años. Predomina en el sexo masculino (2 a 3 x 1) y en cerca de la mitad de los casos tiene incidencia familiar.

Las malformaciones congénitas o anomalías de desarrollo son, en la mayoría de los enfermos, múltiples y de tipo variado, aunque predominan las alteraciones del esqueleto y del aparato genito-urinario (Cuadro N° 1).

Desde el punto de vista hematológico, en la sangre periférica hay una disminución de las tres series hemáticas: anemia, leucopenia y trombocitopenia (Panhemocitopenia). En la médula ósea, la densidad celular está, en la mayoría de los casos, francamente disminuída con aumento relativo de la serie eritroblástica.

La enfermedad es de curso crónico y fatal, caracterizándose la evolución clínica por anemia refractaria y progresiva, con hemorragias frecuentes y repetidas. El paciente fallece por lo general por hemorragia del tubo digestivo o cerebral, por lo común antes de los tres años de evolución. Los ensayos terapéuticos con ACTH o cortisona han fracasado<sup>3,4</sup> y la esplenectomía, practicada en algunos pacientes<sup>3</sup>, no parece haber influído en forma notoria en la evolución de estos enfermos.

#### NUESTRA EXPERIENCIA

Entre los años 1950 y 1955 hemos tenido ocasión de estudiar tres enfermos

CUADRO N° 1

#### ANOMALIAS CONGENITAS EN 30 CASOS\* DE SINDROME DE FANCONI

Pigmentación cutánea	27
Baja estatura	16
Hipogenitalismo	13
Microcefalia	11
Estrabismo	10
Anomalías de los pulgares	10
Anomalías renales	9
Retraso mental	7
Hiperreflexia	6
Microftalmia	5
Anomalías del oído y sordera	5
Deformaciones del antebrazo	4
Luxación congénita de la cadera	3
Sindactilia	3
Ptoxis palpebral	2
Nistagmo	2
Ginecomastia	2
Cardiopatía congénita	2
Anomalías vasculares	2
Hernia, sinus sacrocóxigeo, tórax en quila, parálisis de las cuerdas vocales, hidrocefalia, cráneo asimétrico, divertículo de Meckel, "pseudonefritis", etc., c/a.	1

\* (Dawson, J. P., 1955).

CUADRO N.º 2

## ALGUNAS CARACTERÍSTICAS SOMÁTICAS Y HEMATOLOGICAS EN 3 CASOS DE SÍNDROME DE FANCONI

Nombre	Edad	Medidas (Kg.; cms.)			Manifestaciones hematológicas	Anomalías de desarrollo
Rosa P.	4 años 3 meses	Peso	Ac.	11,4	Edad de comienzo: 4 años. Edad primer examen: 4 años 1 mes. Hemograma: Anemia Trombocitopenia. Mielograma: Densidad normal Hiperplasia serie eritroblástica Megacariocitos disminuidos. Observaciones en la evolución: Anemia Leucopenia con granulopenia Trombocitopenia. En los mielogramas: a los 2 años de iniciado el cuadro, se observa hipoplasia y aplasia terminal.	Pigmentación cutánea.  Luxación congénita de la cadera.  Hipoplasia uterina.  Útero bicorno unicervical.
		"	Id.	15,0		
		%	"	76,0		
		Talla	"	90,0		
		"	Id.	100,0		
		%	"	90,0		
C.C.	"	45,5				
C.C.	Id.	50,0				
%	"	91,0				
Héctor V.	4 años	Peso	Ac.	11,5	Edad de comienzo: 2 años. Edad primer examen: 5 años. Hemograma: Anemia Leucopenia Trombocitopenia. Mielograma: Hipoplasia global	Microcefalia.  Retardo en el desarrollo del lenguaje.  Ectopia testicular bilateral
		"	Id.	15,0		
		%	"	76,5		
		Talla	"	90,0		
		"	Id.	100,0		
		%	"	90,0		
C.C.	"	42,0				
C.C.	Id.	50,0				
%	"	80,0				
Gladys V.	3 años	Peso	Ac.	8,5	Edad de comienzo: 4 años. Edad primer examen: 4 años. Hemograma: Trombocitopenia. Mielograma: Hipoplasia con aumento porcentual de serie roja.	Microcefalia.  Retardo en el desarrollo del lenguaje.  Alteración electro-encefalograma.
		"	Id.	12,5		
		%	"	68,0		
		Talla	"	80,0		
		"	Id.	82,0		
		%	"	97,5		
C.C.	"	39,0				
C.C.	Id.	49,0				
%	"	79,0				

que presentan las características del Síndrome de Fanconi y cuyas observaciones exponemos a continuación.

## PRIMER CASO:

Se trata de una niña (R. P.), de cuatro años de edad, último miembro de una familia de 6 hermanos. La madre falleció en coincidencia con el parto del cual nació la paciente que nos ocupa. Los cuatro primeros hermanos murieron antes del año de edad por causas desconocidas, y la única hermana, actualmente viva, es aparentemente sana.

Consultó por primera vez, el 25 de Noviembre de 1950, porque desde hacía un mes, los familiares la notaron decaída e inapetente, y en los últimos días, muy pálida. Entre sus antecedentes personales se consigna que nació de embarazo de término y de parto entóxico. Se ignora el peso de nacimiento, aunque los familiares relatan que era muy pequeña. La alimentación y desarrollo fueron aparentemente norma-

les. Al año de edad estuvo hospitalizada en el Hospital Calvo Mackenna con los diagnósticos siguientes: distrofia, bronconeumonía, disentería, piuria y faringitis. Convivió con un tía que padecía de una tuberculosis pulmonar confirmada.

El examen físico de ingreso reveló una niña en mal estado general, enflaquecida, con marcada palidez de piel y mucosas. Destacó el color de la piel que era café-oliváceo con zonas más oscuras en el tórax y extremidades. En ambos hemitórax se auscultaron estertores bronquiales. El hígado se palpó a 1 cm. del reborde costal, de consistencia normal. El bazo no se palpó.

Se hospitalizó en el servicio de Broncopulmonares con el diagnóstico probable de Primoinfección tuberculosa pulmonar.

La evolución clínica de esta paciente se prolongó por más de dos años a través de cuatro hospitalizaciones, que se resumen a continuación.

1ª hospitalización: En la sala se solicitaron varios

CUADRO N° 3

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE R. P. EN EL PRIMER INGRESO

Eritrocitos:	1.020.000;	Hemoglobina:	24%;	Reticulocitos:	0,3%.
Leucocitos:	7.800;	Fórmula:	Ec. 1, Bac. 7, Seg. 30, Lin. 53, Mon. 9.		
Plaquetas:	Disminuidas.				
Caracteres morfológicos del frotis:	Anisocitosis de mediana intensidad. Normocromía. Neutrófilos: abundante granulación tóxica. Linfocitos y plaquetas: normales.				
Mielograma:	Densidad celular: 147.000. Megacariocitos: Disminuidos.				
Serie Progenitora:	2,8%				
Serie Granulocítica:	45,2%				
Serie Agranulocítica:	9,6%				
Serie Eritroblástica:	42,4%				

CUADRO N° 4

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE R. P. EN EL SEGUNDO INGRESO

Eritrocitos:	2.500.000;	Hemoglobina:	52%;	Reticulocitos:	2,0%
Leucocitos:	2.000;	Fórmula:	Ec. 0, Bac. 4, Seg. 24, Lin. 69, Mon. 3.		
Plaquetas:	7.000.				
Caracteres morfológicos del frotis:	Anisocitosis de predominio macrocítico. Normocromía. Neutrófilos: con escasa granulación tóxica. Linfocitos y plaquetas: normales.				
Mielograma:	Densidad celular: 144.000. Megacariocitos: Disminuidos.				
Serie Progenitora:	1,0%				
Serie Granulocítica:	40,0%				
Serie Agranulocítica:	12,0%				
Serie Eritroblástica:	48,0%				

exámenes. La reacción de Mantoux fué positiva al 1 x 1.000. La velocidad de sedimentación globular, de 165 mm. en la primera hora. La radioscopia de tórax reveló "Sombras tenues, pequeñas, en la región paravertebral inferior izquierda" y el hemograma acusó una anemia macrocítica acentuada, y trombocitopenia. El mielograma mostró una densidad celular normal con aumento porcentual de la serie roja. Los megacariocitos se encontraron disminuidos. Las medidas segmentarias se consignan en el cuadro N° 2; los exámenes hematológicos en el cuadro N° 3, y la evolución de glóbulos en el cuadro N° 7.

Durante los tres primeros meses que permaneció en la sala, las lesiones pulmonares regresaron en forma completa, junto a la mejoría del estado general y a la normalización de la eritrosedimentación. La anemia se reparó con transfusiones.

En esta oportunidad se practicaron otros exámenes de laboratorio que dieron resultados normales: Kahn (negativo), orina y deposiciones (sin alteraciones), fosfemia (4,8 mg. %), calcemia (9,6 mg. %), uremia (0,40 grs. %), glicemia (0,95 grs. %), tránsito intestinal (normal) y examen parasitológico (sin alteraciones). La revisión otorrinológica puso de manifiesto una otitis media aguda bilateral y el examen dental, numerosas caries de cuarto grado.

Después de tres meses de permanecer en el hospital fué dada de alta con orden de control periódico, indicación que la enferma no siguió. En el momento de su egreso no había anemia y existía normoleucocitosis con linfocitosis y trombocitopenia, la cual era menos intensa que en el momento de su ingreso.

2ª hospitalización: Ingresó dos años más tarde por acentuada palidez, decaimiento e inapetencia. En el examen físico no se comprueba hepatoesplenomegalia, síndrome purpúrico, ni adenopatías. En la sangre periférica se encuentra marcada panhemocitopenia y el mielograma acusa una densidad celular dentro de los límites normales con aumento relativo de la serie roja. Los megacariocitos se encontraron disminuidos (Cuadro N° 4).

Durante esta hospitalización se descubrió en la cadera izquierda signos de luxación congénita, que fué

confirmada por el examen radiológico, que informó además "osteoporosis, cortical adelgazada y ligero retraso de los núcleos de osificación del carpo". La prueba de la esplenocotración y radiografía del bazo dieron resultados normales, al igual que los exámenes de orina, glicemia, fosfemia y calcemia.

\* Aprovechando su estada en el hospital, y en desconocimiento del pronóstico de su afección hematológica, se somete a una intervención quirúrgica correctora de la luxación congénita de la cadera. Inmediatamente después de la intervención desarrolló un intenso síndrome purpúrico (petequias, hematomas y equimosis de la piel, hematuria y melena) con sangramiento profuso a nivel de la herida operatoria, que lleva a la paciente a la anemia aguda, estado del que sale después de repetidas transfusiones. El tiempo de sangría y la prueba del lazo, normales antes de la operación, se alteraron: el tiempo de sangría se prolongó (20 minutos) y la prueba del lazo resultó positiva.

En este momento de la evolución se pensó, no obstante la densidad normal de los mielogramas, que la afección de la niña era susceptible de encuadrar dentro de las anemias aplásticas o hipoplásticas con médula de densidad normal (Refractarias de Bomford y Roada) y que por su asociación con alteraciones de orden somático (pigmentación cutánea y luxación congénita de la cadera) podría corresponder a un Síndrome de Fanconi de forma esporádica.

No obstante conocer el pronóstico de esta afección y su refractariedad a los tratamientos, se ensayaron, sin ningún resultado, la administración de vitamina B12, ácido fólico y cortisona sucesivamente y a las dosis corrientemente usadas. La anemia fué tratada con transfusiones con lo que se consiguió reparar la cifra de eritrocitos y de hemoglobina sin que se modificara la leucopenia ni la trombocitopenia. Se planteó a los familiares la posibilidad de una esplenectomía, la que fué rechazada, solicitándose el alta de la enferma, a los nueve meses de su ingreso.

3ª hospitalización: Permaneció tres meses, sin acudir al hospital, y reingresó muy grave, disneica, febril

CUADRO N° 5

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE R. P. EN EL TERCER INGRESO

Eritrocitos: 680.000; Hemoglobina: 16%; Reticulocitos: 9,0%. Índice icterico: 16 unidades M.  
 Leucocitos: 770; Fórmula: Eo. 0, Miel. 1, Bac. 0, Seg. 0, Lin. 95, Mon. 4.  
 Plaquetas: Ausentes.  
 Caracteres morfológicos del frotis: Anisocitosis marcada de predominio macrocítico. Algunos microcitos hiperocinosis. Policromatofilia discreta. Normocromia.  
 Mielograma: Densidad celular: 80.000; Megacariocitos: disminuidos.  
 Serie Progenitora: 5,6%  
 Serie Granulocítica: 32,0%  
 Serie Agranulocítica: 37,0%  
 Serie Eritroblástica: 24,4%  
 Comentario: Se aprecia regular proporción de mastzellen; aumento relativo de los plasmocitos y células reticulo-endoteliales.

CUADRO N° 6

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE R. P. EN EL CUARTO INGRESO

Eritrocitos: 2.050.000; Hemoglobina: 47%; Reticulocitos: 0,0%.  
 Leucocitos: 3.500; Fórmula: Eo. 6, Bac. 12, Seg. 20, Lin. 58, Mon. 10.  
 Plaquetas: Muy disminuidas.  
 Caracteres morfológicos del frotis: Anisocitosis de regular intensidad. Normocromia. Neutrófilos: Abundantes granulaciones tóxicas. Linfocitos y plaquetas: normales.  
 Mielograma: Densidad celular: 42.000; Megacariocitos: Disminuidos.  
 Serie Progenitora: 7,2%  
 Serie Granulocítica: 24,0%  
 Serie Agranulocítica: 43,0%  
 Serie Eritroblástica: 25,8%  
 Comentario: Se aprecia regular cantidad de mastzellen; aumento relativo de los plasmocitos y células reticulo-endoteliales.

y extraordinariamente pálida, con el diagnóstico probable de bronconeumonía izquierda y anemia aguda. El examen radiológico de tórax describió "Sombra densa que compromete la mayor parte de la mitad inferior del pulmón izquierdo; campo derecho normal". En la sangre periférica, se comprobó aparte de la hipocitemia, leucopenia y trombocitopenia, signos de hemolisis: índice icterico elevado (16 Unidades) y reticulocitosis moderada (9%). Se encontró además: hiperbilirrubinemia indirecta (total 8 mg.%; directa 1,4 mg.%), aumento de la excreción urinaria y fecal de urobilinógeno. La prueba de Coombs directa resultó negativa, y la resistencia globular salina, normal. En esta oportunidad se encontró en el mielograma la densidad celular disminuida, con discreta disminución porcentual de las series granulocítica y eritroblástica y aumento de la agranulocítica. Los megacariocitos eran muy escasos. En el aspecto morfológico se encontró por primera vez aumento relativo de los plasmocitos, células reticulo-endoteliales y regular cantidad de mastocitos (Cuadro N° 5).

Recibe varias transfusiones y antibióticos (penicilina y estreptomycin) en relación con cuya administración mejoraron las condiciones generales y la anemia, sin modificación de la cifra de leucocitos y plaquetas.

Durante esta hospitalización se practicó una biopsia de piel que dió "epitelio hiperqueratósico, capa basal pigmentada. El pigmento se ve incluido en los cromatóforos del dermis". El test psicológico fué normal para la edad. La prueba de Kepler dió el siguiente resultado: Cloro en la orina 7,3 gr.%; Cloro plasmático 3,51 gr.%; uremia 0,50 gr.%; Urea en la orina 32 gr.%. Orina mayor de día 224 cc.; orina de la noche: 53 cc. Resultado: normal. La prueba de Thorn con ACTH dió un descenso de los eosinófilos mayor del 50%, pero debido a la escasa cantidad de eosinófilos (15 x mm.<sup>3</sup>), la interpretación fué difícil.

La anemia se reparó con transfusiones y se fué de alta a solicitud de los familiares.

4ª hospitalización: Reingresó un mes más tarde con intensa palidez, fiebre y vómitos. La sangre periférica reveló nuevamente anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los mielogramas de control mostraron las mismas alteraciones encontradas en la hospitalización anterior (Cuadro N° 6).

Se trató nuevamente con transfusiones. A los dos meses y medio de su ingreso presentó hematemesis, melena y púrpura cutáneo generalizado. Dos días más tarde amanece grave, en opistótonos, con estabismo divergente, anisocoria, reflejo fotomotor ausente, respiración estertorosa, bradicardia y signos de hemiplegia izquierda. Falleció a las pocas horas de instalado el cuadro antes descrito.

Necropsia N° 449.

Diagnóstico anátomo-patológico: Hemorragia cerebral. Focos hemorrágicos múltiples en ambos pulmones y mucosa gastrointestinal. Equimosis y manchas purpúricas de la piel. Tumefacción turbia del miocardio, hígado y riñones. Abundante pigmento hemosiderínico en el hígado y en el bazo. Sinequias pleurales bilaterales. Cicatriz operatoria en la cadera izquierda. Anemia aplástica. Hipoplasia del útero. Utero bicornio unicervical.

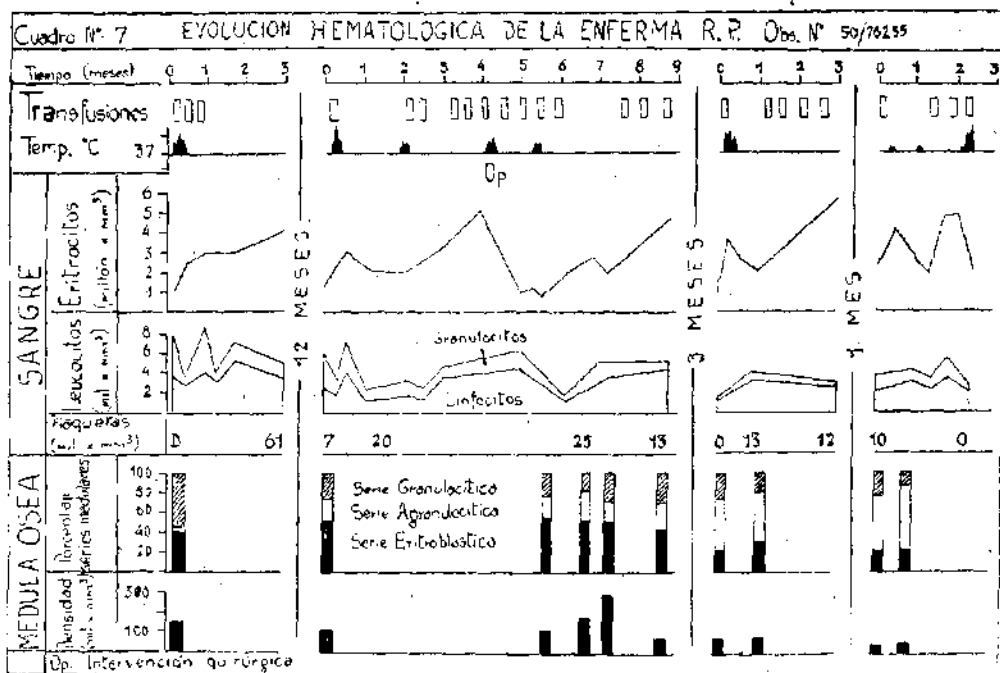
Exámenes histopatológicos:

Pulmones: Focos hemorrágicos recientes intra-alveolares. No se encontraron otras alteraciones.

Médula esternal: Abundantes glóbulos rojos maduros, mezclados con linfocitos, polinucleares maduros y uno que otro mielocito.

Hígado: Tumefacción turbia regularmente acentuada. Abundante pigmento amarillento intracitoplasmático, tanto en las células hepáticas como en las de Küpfer. Este pigmento se percibe compuesto de finos gránulos Sudán III negativo. Espacios portobiliares sin alteraciones.

Bazo: Hiperplasia de los folículos linfocitos. Abundante pigmento amarillento fagocitado, el cual repleta los macrófagos. El aspecto de este pigmento es idéntico al observado en el hígado.



Riñones: Discreta tumefacción turbia. En la cortical se observa regular cantidad de pequeños focos atróficos e infiltración linfocitaria del intersticio. En algunos de estos focos se observan macrófagos cargados de pigmento amarillo de igual aspecto al descrito en los otros órganos. En el resto del parénquima no se encontraron otras alteraciones.

## SEGUNDO Y TERCER CASOS:

El segundo y el tercer caso corresponden a dos hermanos, un niño (H. V.) y una niña (G. V.), de cinco y cuatro años respectivamente, entre cuyos antecedentes familiares se anota lo siguiente: Padre de 32 años, tuvo retardo en la aparición del lenguaje (primeras palabras a los cuatro años). Actualmente es aparentemente sano, tanto en el aspecto psíquico como somático. La madre, de 32 años, es de apariencia sana. En la ascendencia materna, una abuela y un tío, tenían los diámetros craneanos más pequeños que lo normal. Los dos primeros hijos de este matrimonio, de sexo femenino y de 7 y 6 años respectivamente, son de desarrollo psíquico y somático normal.

Los antecedentes personales del niño (H. V.), revelaron que fué concebido en la convalescencia de una fiebre tifoidea grave. Pesó al nacer 2.100 gramos. El desarrollo psicomotor fué en apariencia normal pero con retardo evidente en el desarrollo del lenguaje. Entre sus enfermedades anteriores se anota: piodermitis y otitis purulenta en la lactancia; sarampión y varicela a los tres años. A la edad de dos años tuvo un síndrome purpúrico con hematomas múltiples y petequias, que no se repitieron hasta dos años más tarde.

Entre los antecedentes personales de la niña (G. V.) se consigna que pesó al nacer 2.000 gramos y que padeció asfixia poco después del parto. Tuvo retardo en la aparición del lenguaje, que persiste hasta ahora. Entre sus enfermedades anteriores se anotan resfrios frecuentes, bronconeumonía y varicela.

Ambos niños fueron enviados a consultar en Abril de 1954 al Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Arriarán, por retardo en el desarrollo del lenguaje y microcefalia.

En esa oportunidad el examen físico del niño mostró un regular estado nutritivo, buenas condiciones generales, talla de 90 cms., peso de 11.500 gramos; microcefalia (C.C. de 42 cms.; Normal 50 cms.); ectropia testicular bilateral (Cuadro N.º 2). No se encontró hígato-esplenomegalia ni adenopatías. Respondía satisfactoriamente las preguntas pero con vocabulario escaso y deficientemente articulado. Los reflejos tendinosos y cutáneos eran normales. No había compromiso de pares craneanos, cerebelo, ni sistema extrapiramidal. En la radiografía de cráneo se informó: "Cráneo pequeño, suturas bien visibles. No hay signos de hipertensión endocraneana". El fondo de ojo fué normal. El Mantoux fué negativo al 1 x 1.000.

El examen físico de la niña reveló un peso de 8.000 gramos; talla de 80 cms.; C.C. de 39 cms. (normal 49 cms.). Cuadro N.º 2. Buen estado general, panículo adiposo en regular cantidad. Ligera asimetría de los rasgos faciales. Vocabulario escaso y articulado con eficiencia. Motilidad activa y pasiva normales. Pares craneanos, cerebelo y sistema extrapiramidal; normales. Fondo de ojo: normal. La radiografía de cráneo informó: "Cráneo muy pequeño en relación con el área

## CUADRO N° 8

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE H. V., PRIMER EXAMEN

Eritrocitos: 3.020.000; Hemoglobina: 57,7%; Reticulocitos: 1,0%.  
 Leucocitos: 7.100; Fórmula: Eo. 0, Bac. 4, Seg. 61, Lin. 21, Mon. 14.  
 Plaquetas: 53.700.  
 Caracteres morfológicos del frotis: Anisocitosis de regular intensidad. Normocromia. Neutrófilos: regular cantidad de granulaciones tóxicas. Linfocitos y plaquetas: normales.  
 Mielograma: Densidad celular: 50.000; Megacariocitos: 0 x mm.<sup>3</sup>.  
 Serie Progenitora: 3,9%  
 Serie Granulocítica: 38,0%  
 Serie Agranulocítica: 31,5%  
 Serie Eritroblástica: 27,5%  
 Comentario: Al recorrer el frotis, se comprueba la presencia de algunos mastzellen.

facial; suturas bien visibles y aumento discreto de las impresiones digitales del cráneo". El electroencefalograma que logró practicarse en el Servicio de Neurocirugía del Hospital del Salvador, puso de relieve la existencia de focos probablemente de origen profundo, de tipo diencefálico (Dr. Villavicencio).

No se practicaron en ambos niños, exámenes hematológicos, por cuanto después de esta consulta no acudieron nuevamente al hospital para completar su estudio.

Durante el año 1954 el niño presentó ocasionalmente epistaxis de escasa magnitud. Durante los meses de invierno tuvo otorrea purulenta que fué tratada con antibióticos. En Enero de 1955, presentó epistaxis abundante, hematemesis y melena, junto a la aparición de un brote purpúrico cutáneo (petequias y equimosis), motivo por el cual nos es traído por primera vez en consulta.

Durante este mismo lapso la niña estuvo relativamente bien, salvo la aparición ocasional de equimosis cutáneas a raíz de pequeños traumatismos.

En el control semiológico del niño comprobamos palidez de regular intensidad, microcefalia (C.C. de 42 cms.); talla de 96 cms. y peso de 12.000 gramos. En las fosas nasales se apreciaron restos de sangre coagulada. Además persistía la ectopia testicular bilateral, y en la piel del abdomen y extremidades encontramos petequias aisladas y equimosis irregularmente distribuidas. El control hematológico reveló: anemia de regular intensidad, normocromítica; escasos eritrocitos policromáticos; reticulocitopenia; índice icterico normal. Normoleucocitosis con neutrofilia y trombocitopenia. Tiempo de coagulación y sangría normales. El mielograma mostró densidad disminuida con porcentaje normal de la serie eritroblástica. Megacariocitos disminuidos (Cuadro N° 8).

Por el conjunto de hechos clínicos: microcefalia, retardo en el desarrollo del lenguaje, ectopia testicular bilateral, y hematológicos: anemia, trombocitopenia e hipoplasia medular, pensamos en la posibilidad diagnóstica de un Síndrome de Fanconi.

## CUADRO N° 9

## CARACTERES HEMATOLOGICOS DE G. V., PRIMER EXAMEN

Eritrocitos: 4.350.000; Hemoglobina: 73%; Reticulocitos: 2,9%.  
 Leucocitos: 9.300; Fórmula: Eo. 0, Bac. 24, Seg. 61, Lin. 6, Mon. 9.  
 Plaquetas: 67.000.  
 Caracteres morfológicos del frotis: Micro-macroцитosis de mediana intensidad. Normocromia, Neutrófilos: normales. Linfocitos y plaquetas: normales.  
 Mielograma: Densidad celular: 79.500; Megacariocitos: 28 x mm.<sup>3</sup>.  
 Serie Progenitora: 1,4%  
 Serie Granulocítica: 25,8%  
 Serie Agranulocítica: 13,4%  
 Serie Eritroblástica: 59,4%

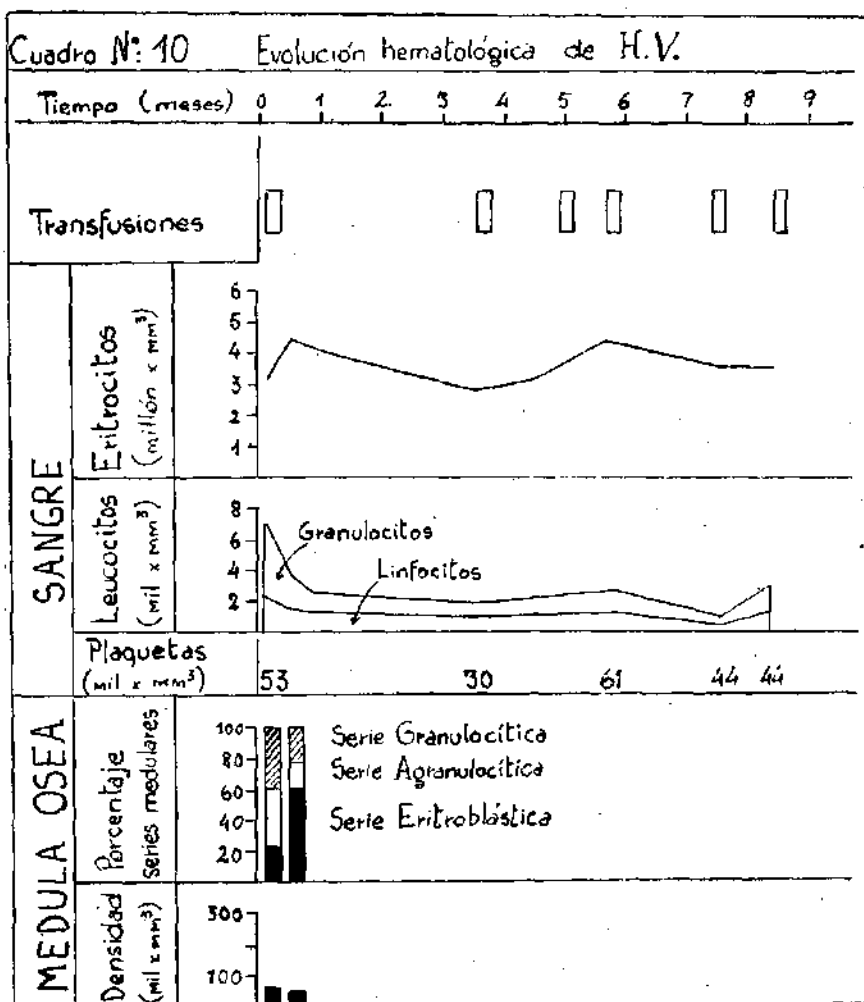
Solicitamos que se nos trajera la niña para practicar un reconocimiento hemarológico, pero los padres, deseando corroborar el diagnóstico hecho en el niño, decidieron consultar la opinión de otros especialistas quienes repitieron los exámenes en el niño y practicaron además exámenes hematológicos en la niña. Los resultados en el niño fueron semejantes a los encontrados por nosotros, y en la niña fueron los siguientes: Cifra de eritrocitos y hemoglobina normales para la edad, normoleucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda y linfopenia y trombocitopenia; mielograma de densidad disminuida con reacción eritroblástica y megacariocitos disminuidos (Dr. Costa). Eritrosedimentación elevada (76 mm. en la primera hora). Tiempo de coagulación y sangría normales; retracción del coágulo normal y prueba del lazo normal (Cuadro N° 9).

Con estos resultados se confirmó el diagnóstico de Síndrome de Fanconi en el niño y al presentar también la niña alteraciones hematológicas, el Síndrome quedó catalogado de familiar.

La evolución hematológica del niño se puede apreciar en el cuadro N° 10. Durante los nueve meses que ha estado bajo nuestro control ha tenido resfriados frecuentes, y otitis purulenta a repetición. El síndrome purpúrico ha sido recurrente pero los brotes han sido de escasa a mediana intensidad. La anemia se ha tratado con transfusiones.

## COMENTARIO

La etiopatogenia del Síndrome de Fanconi sigue desconocida. Por su alta incidencia familiar (de treinta casos, dieciséis son familiares y catorce esporádicos) se ha supuesto que lo condicionan factores de índole genética. En cuatro casos relacionados en la literatura, los hermanos de los pacientes tenían anomalías de desarrollo sin alteraciones hematológicas asociadas; y en otros cuatro casos, los padres eran primos. Reinhold<sup>5</sup> cree que el gen responsable es de tipo recesivo, con diversas formas de expresión. Los casos es-



porádicos se explicarían por mutaciones. En los dos casos nuestros de presentación familiar, hay antecedentes que podrían tener relación con el cuadro en referencia: por parte de la madre, dos ascendientes tenían microcefalia, y el padre presentó retardo en el desarrollo del lenguaje, características que se presentaron en forma destacada en los hijos afectados. Además, uno de ellos, el niño, fué concebido en la convalecencia de una tifoidea grave de la madre, hecho que quizás haya podido tener influencia en la aparición del síndrome.

Respecto a la existencia de afecciones a virus durante el embarazo sólo se ha encontrado en un caso <sup>6</sup>.

Algunos autores han buscado anomalías de carácter metabólico, que también serían el reflejo de las variantes de expresión responsable del síndrome. Higashi <sup>7</sup>, encuentra que la actividad pero-

xidásica nuclear de los normoblastos está disminuida. Altman y Miller <sup>8</sup> encuentran en un caso, alteraciones en el metabolismo del triptófano.

En relación con las anomalías del desarrollo, nuestros casos exhiben algunos de los defectos más frecuentes descritos en este síndrome: pigmentación cutánea, microcefalia, e hipogenitalismo con malformaciones. La luxación congénita de la cadera, presente en uno de nuestros pacientes se ha encontrado en el diez por ciento de los casos. El retardo en la aparición y desarrollo del lenguaje, existente en dos de nuestros casos, podrían quedar encuadrados dentro del grupo con retardo mental, defecto del desarrollo que ha sido frecuentemente descrito en la literatura (9 casos en 30). La alteración del trazado electroencefalográfico, presente en uno de nuestros pacientes, no había sido encontrada, al parecer, en los casos

descritos en la literatura, en los que no se hace referencia a este examen. Podría suponerse, entonces, que muchos de los pacientes en los que se comprobó retraso mental pudieron haber tenido estas alteraciones si se hubieran buscado.

La pigmentación cutánea de uno de nuestros casos, es una anomalía frecuente y en el mecanismo de su aparición se invoca el aumento de la melanina y en otros casos a depósito de hemosiderina en la piel.

Las manifestaciones clínicas dependientes de las alteraciones hematológicas, empezaron a la edad en que ellas se presentan con mayor frecuencia, es decir entre los cuatro y doce años. En el caso esporádico, la manifestación principal fué la palidez marcada, y en uno de los casos familiares el hecho más destacado fué el síndrome purpúrico. En este mismo caso también fué notoria la particular susceptibilidad a las infecciones.

El tipo morfológico de la anemia, fué en el caso esporádico, macrocítico con normocromía y escasos signos regenerativos, y en los casos familiares de carácter normomicrocítico con saturación hemoglobínica normal. Ya Fanconi había hecho notar la macrocitosis en sus casos y otros autores también encontraron este hecho.

En la mayoría de los casos no se han encontrado signos de hemólisis. Sin embargo, Rohr<sup>9</sup> y Gasser<sup>10</sup> encuentran en sus casos la prueba de Coombs directa positiva y Dacie y Gilpin<sup>11</sup>, establecen el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística en otro caso. Uno de nuestros pacientes (R. P.) presentó en su tercer ingreso al hospital signos evidentes de anemia hemolítica en asociación a una neumopatía aguda; con prueba de Coombs directa negativa y resistencia globular salina normal, cediendo este episodio hemolítico en una semana.

La médula ósea se caracteriza porque en la mayoría de los casos tiene densidad disminuída con aumento relativo de la serie eritroblástica. En el aspecto morfológico se encuentran a veces, algunos macroblastos y megaloblastos, como lo hicieron notar Fanconi. Los megacariocitos están disminuídos. Sin embargo, la densidad de los mielogramas suele estar dentro de los límites normales, y en ocasiones ser mayor que lo normal. Rohr<sup>9</sup> y Dacie y Gilpin<sup>11</sup> y otros, han comunicado casos con médula ósea hiper celular,

y Weil<sup>12</sup> un caso que tuvo inicialmente hipoplasia que posteriormente viró a hiperplasia. El enfermo R. P. se caracterizó por tener densidades medulares dentro de los límites normales por cerca de dos años, densidad que posteriormente disminuyó hasta llegar finalmente a la aplasia. En los casos familiares se encontró ya en el primer examen hipoplasia medular, que únicamente en el niño se acompañó de panhemocitopenia, ya que la niña, sólo presentó disminución marcada de las plaquetas. Es probable que la niña, en el curso de su desarrollo presente el cuadro completo. Estas diferentes modalidades evolutivas pueden tener su explicación en la desigual distribución del tejido hematopoyético o a variaciones espontáneas en la composición medular<sup>3</sup>.

En el aspecto morfológico, Rohr<sup>9</sup> hace destacar, junto a la disminución de la densidad y de los megacariocitos, el aumento relativo de los elementos retículo-endoteliales, plasmocitos y mastocitos, aspecto morfológico que denomina "retículo-fibrosis medular" alrededor del cual hace diversas consideraciones. Este último cuadro lo observamos en las etapas finales de la paciente R. P. Creemos que no es exclusivo del Síndrome de Fanconi, por cuanto lo hemos observado en otros tipos de anemia aplásica.

La evolución clínica se caracteriza por palidez anémica progresiva, síndrome purpúrico que se repite con más o menos frecuencia y de intensidad variable. Los procesos intercurrentes son frecuentes y traducirían un bajo poder inmunitario. La muerte sobreviene en la mayoría de los pacientes por una hemorragia cerebral o digestiva, y ocurre generalmente antes de los tres años de evolución o de descubiertas las manifestaciones derivadas de la panhemocitopenia.

El tratamiento consiste fundamentalmente en practicar transfusiones sanguíneas para combatir la anemia. Los antibióticos son necesarios en los procesos infecciosos intercurrentes. Los ensayos terapéuticos con cortisona u hormona adrenocorticotrófica no han dado resultados<sup>4-13</sup>, como también han fracasado los preparados a base de factores antianémicos (extracto hepático, vitamina B12, ácido fólico, etc.). Todos estos medicamentos los ensayamos en el caso R. P. sin obtener ningún beneficio.



La esplenectomía se ha practicado en siete casos y no dió resultados en cuatro: uno mejoró sólo temporalmente, y sólo dos han sobrevivido más de diez años<sup>3</sup>. Según algunos investigadores, la esplenectomía estaría indicada solamente en aquellos casos en que se encuentre en la sangre periférica indicios de regeneración sanguínea: reticulocitos y policromasia; y en la médula ósea, la presencia de megacariocitos y un adecuado porcentaje de serie eritroblástica. Si no existen estas condiciones, es preferible no esplenectomizar, pues los resultados no serían beneficiosos.

#### RESUMEN

Se presentan tres casos de Síndrome de Fanconi, uno de ellos de tipo esporádico y los otros dos, familiar.

Se hace una breve revisión de los casos referidos en la literatura mundial (alrededor de 33), destacándose los hechos siguientes: se trata de una entidad patológica caracterizada por la asociación de una anemia hipolásica congénita y de defectos o anomalías múltiples del desarrollo. Predomina en el sexo masculino, y en cerca de la mitad de los casos se ha presentado en forma esporádica. La evolución es de curso crónico y de terminación fatal. Los tratamientos ensayados no han dado resultados.

El primer caso de los relatados, es el de una niña de cuatro años tres meses de edad cuyo cuadro hematológico consistió en un comienzo de anemia, trombocitopenia y densidad medular normal. Desde el punto de vista clínico, llamó la atención la pigmentación generalizada de la piel y luxación congénita de la cadera. En la evolución destacó la refractariedad de la anemia, persistencia de la trombocitopenia, y la aparición al cabo de dos años de evolución, de leucopenia e hipoplasia medular. La enferma falleció a los 2 años 9 meses de evolución desde la aparición de los síntomas hematológicos, debido a hemorragia cerebral. En la autopsia se encontró, entre otros hallazgos, un útero bicornio unicervical e hipoplásico.

Los otros dos casos, son dos hermanos en una familia de cuatro. El niño consultó a la edad de cuatro años, por microcefalia, retardo en el desarrollo del lenguaje y ectopia testicular bilateral. Un año más

tarde, consulta nuevamente por hemorragia nasal profusa, revelando el examen hematológico en esa oportunidad, anemia leucopenia, trombocitopenia e hipoplasia medular. En los cuatro meses que lleva de control, la sangre no se ha modificado.

La niña, consultó a los tres años, por los mismos motivos de su hermano. Un año más tarde se practica un reconocimiento hematológico, encontrándose en la sangre, trombocitopenia y en la médula ósea, hipoplasia histológica. Un electroencefalograma reveló la evidencia de un trastorno cerebral de tipo profundo.

#### SUMMARY

The authors present three cases of the Fanconi's Syndrome, one of them belonged to the sporadic type and the other two to the familiar type.

The first case is a girl of 4 years and 3 months old which hematologic picture presented anemia, thrombocytopenia and normal medullar density. From the clinical point of view, attention is called upon the generalized pigmentation of the skin and the congenital luxation of the hip. On the evolutionary state, the refractority of the anemia and the persistency of the thrombocytopenia stood out clearly. At the end of two years' evolution, it was clear the apparition of leucopenia and medullar hypoplasia. The patient died after an evolution of 2 years and 9 months, counting since the beginning of the hematologic symptoms due to cerebral hemorrhage. Among other findings, the authors found in the autopsy a bicornue and hypoplastic uterus.

The other two cases were a girl and a boy in a family of four children. The boy consulted at the age of four years because of microcephalia, retardation of language development and bilateral testicular ectopy. A year later, he consulted again because of a profuse nasal hemorrhage; on this opportunity, the hematologic examination revealed anemia, leucopenia, thrombocytopenia and medullar hypoplasia. Of four months that he has been under control his blood picture hadn't being modified.

The girl consulted when she was 3 years old for the same symptoms as her brother. On the hematologic survey practiced a year later, it was found

thrombocytopenia and an histologic hypoplasia of the bone marrow. An electroencephalogram revealed the evidence of a cerebral upset of the deep type.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—FANCONI, G. — Familiare Infantile Perniziosaartige Anaemic (Pernizioses Bluthild und Konstitution). *Jahrb. f. Kinderh.* 117:257, 1927.
- 2.—BENJAMIN, citado por Reinhold.
- 3.—DAWSON, J. P. — Congenital Pancytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi type). *Pediatrics*, 15:323, 1955.
- 4.—GUINAND, DENIOL y THELIN. — *Semain hop.* 28:3319, 1952.
- 5.—REINHOLD, J. D. L.; NEUMARK, E.; LIGHTWOOD, R. y CARTER, C. O. — Familial Hypoplastic Anemia with congenital Abnormalities (Fanconi's Syndrome). *Blood*, 7:915, 1952.
- 6.—SILVER, H. K.; BLAIR, W. C. y KEMPE, C. H. — Fanconi's Syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 83:14, 1952.
- 7.—HIGASHI, O.; KOSEKI, E. y HIGUSHI, M. — A case of Fanconi's Syndrome with a study of peroxidase activity of the erythron. *Arch. Dis. Childhood*, 28: 359, 1953.
- 8.—ALTMAN, K. T. y MILLER, G. — A disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia. *Nature*, 172:868, 1953.
- 9.—ROHR, K. — Familial gammielophthisis. Fanconi's Syndrome in adults. *Blood*, 4:130, 1949.
- 10.—GASSER, C.; ZELLWEGER, H. y HOTZ, M. — Constitutional infantile pamielopathy (Fanconi Anemia). 6th International Congress of Pediatrics, Guide to Exhibitions, Zurich, 1950, p. 53, citado por Kunz, H. *Pediatrics*, 10:286, 1952.
- 11.—DACE, J. V. y GILPIN, A. — Refractory Anemia (Fanconi type). *Arch. Dis. Childhood*, 19:155, 1944.
- 12.—WEILL, P. E. — Myelose aplastique infantile familiale avec malformations et trouble endocriniens. Contribution a l'etude du Syndrome de Fanconi. *Sang.* 12:369, 1938.
- 13.—KESSEL, I. y COHEN, H. — A Case of Fanconi's Anemia. *South African M. J.* 27:863, 1953.

\*  
\* \* \*